

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-229933

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)11月15日

C 08 J 7/18
A 61 L 27/00
C 08 J 7/127446-4F
6779-4C
7446-4F

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 高分子材料の表面改質方法

⑯ 特 願 昭59-85122

⑰ 出 願 昭59(1984)4月28日

⑱ 発 明 者 筏 義 人 宇治市五ヶ庄広岡谷二番地182
⑲ 出 願 人 筏 義 人 宇治市五ヶ庄広岡谷二番地182
⑲ 出 願 人 ダウ コーニング株式 神奈川県足柄上郡山北町岸507番地1
会社
⑳ 代 理 人 弁理士 大井 正彦

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 高分子材料の表面改質方法

2. 特許請求の範囲

1) 高分子材料の表面を放電処理により活性化
する工程と、この活性化された高分子材料の表面
に1種又は2種以上のラジカル重合性単量体を接
触させてグラフト重合する工程と、このグラフト
重合した高分子材料の表面に蛋白質を固定する工
程とを含むことを特徴とする高分子材料の表面改
質方法。

2) 高分子材料がシリコンゴムより成り、蛋
白質がコラーゲンであることを特徴とする特許請
求の範囲第1項記載の高分子材料の表面改質方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は高分子材料の表面を改質する方法に関
する。

〔従来技術〕

現在各種医科用材料としてポリエチレン、ポリ
エチレンテレフタレート、ポリテトラフルオロエ

チレン、シリコン等の種々の高分子材料が使用
されてきた。その中でも化学的に不活性であるシ
リコンゴムが生体内埋没材料として最も広く使
用されているが、その表面の疎水性による撥水性
によりエンカプシュレーション化、即ち埋没材が
周囲の生体組織により包み込まれる現象が生じたり、生体組織の接着性に劣るという短所を有して
いる。

このような短所を改善するために、シリコン
ゴムの表面を親水性化すること、コラーゲン処理
を行うこと等が提案されているが未だ実用的に満
足される方法は見出されていない。例えばシリ
コンゴムより成る材料の表面に親水性の重合体を
与えるラジカル重合性単量体を接触せしめ、この
状態で放射線を照射する方法においては、当該単
量体の重合が当該単量体の材料の表面に対するグ
ラフト化と同時にしかも当該材料の表面に沿って
進行するため、形成される重合体の絶対量が限ら
れたものであつて十分な改質効果を得ることが困
難である。またコラーゲン処理による方法におい

ては、材料の表面に対するコラーゲンの付着性が低くて付着量も不十分であり、その結果改質効果もおのずと限られたものであつた。

〔発明の目的〕

本発明は以上の如き事情に基いてなされたものであつて、その目的は、高分子材料の表面を改質して当該表面を生体に対して極めて好適な適合性を有するものとするのできる方法を提供するにある。

〔発明の構成〕

本発明の特徴とするところは、高分子材料の表面を放電処理により活性化する工程と、この活性化された高分子材料の表面に1種又は2種以上のラジカル重合性単量体を接触させてグラフト重合する工程と、グラフト重合した高分子材料の表面に蛋白質を固定する工程とを含む点にある。

以下本発明について詳細に説明する。

本発明においては、基本的に以下に示す三工程によつて高分子材料の表面を改質し、対生体適合性を有するものとする。

るが、それ自体が対生体適合性を有するものが好ましく、特にシリコンゴムが好適である。

また放電の状態及び処理の様子は特に制限されるものではなく、当該高分子材料の表面に例えばパーオキサイドが生成することにより活性化され、次の第2工程において十分なグラフト結合が形成され得る状態を得ることができればよい。具体的には、プラズマ放電、コロナ放電、グロー放電、イオン化照射等の放電状態を形成し、これに高分子材料の表面を接触させ或いは照射せしめるようにすればよい。放電の条件、処理時間等については、高分子材料の種類、その他によつて適宜選定される。

(2)第2工程(グラフト重合工程)

この工程においては、第1工程において放電処理によつて活性化された高分子材料の表面に、1種または2種以上のラジカル重合性単量体を接触させて重合させる。これによつて単量体の重合体が高分子材料の表面にグラフト化されて形成される。

(1)第1工程(放電処理工程)

この工程においては、表面を改質しようとする高分子材料を適当な放電空間に露出せしめた状態で放電を行ない、当該表面を放電に曝すことによつて当該表面を活性化させる。勿論通常は、この放電処理工程に先立つて、当該高分子材料の表面清浄化処理がなされる。

本発明において、高分子材料としては、例えばシリコンゴム、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、直鎖状低密度ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、あるいはその完全もしくは部分ケン化物、ポリプロピレン、ポリプロピレン共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリステレン、ポリアクリロニトリル、ポリテトラフルオロエチレンなどのいわゆるビニル重合体、あるいはポリエチレンナレフタレート、ポリエチレンイソフタレート、ナイロン6、ナイロン66、ナイロン12などのいわゆる重縮合体、ポリウレタンなどの重付加体、セルロース及び羊毛などの天然高分子物質などを挙げることができ

単量体の接触のためには、単量体の溶液を当該表面に塗布する方法が一般的であるが、これに限定されるものではなく、ガス状単量体を用いることができる可能性もある。重合のためには、当該単量体が重合し得る条件を形成すればよく、例えば温度40~100℃程度の加熱が行なわれる。

ここにラジカル重合性単量体とは、炭素-炭素二重結合を有する化合物であつて連鎖機構においてラジカルを成長末端として重合する単量体であり、例えば、スチレン、バラスチレンスルホン酸ソーダなどのスチレン化合物、無水マレイン酸、マレイン酸ジメチルなどのマレイン酸化合物、イタコン酸、イタコン酸ジメチルなどのイタコン酸化合物、アクリルアミド、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸などのアクリルアミド化合物、アクリル酸、メチルアクリレートなどのアクリル酸化合物、メタクリル酸メチル、2-ヒドロキシエチルメタクリレートなどのメタクリル酸化合物、ジアリルアミン、アリルアルコールなどのアリル化合物、2-ビニルピリジン、N

ービニル-2-ビロリドン、酢酸ビニルなどのビニル化合物などを挙げるができる。しかし本発明においては、後述するように、当該重合体が蛋白質を固定することのできる活性点を有するもの、または適当な処理によつてそのような活性点を有する状態となるものであることが必要であり、この点から、蛋白質が好ましいコラーゲンであるときは、アクリル酸、アクリルアミド、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、N-ビニルピロリドン、その他の単量体が重要であり、特にアクリル酸及びアクリルアミドが好ましい。アクリル酸は活性点となるカルボキシル基を有し、アクリル酸アミドは加水分解によつて容易にカルボキシル基を有するものとなる。

またこの工程において、高分子材料の表面にグラフト化せずに単に単量体が重合して形成されたホモポリマーは、適当な洗浄処理等によつて除去することが望ましい。

また高分子材料がシリコーンゴムである場合においては、重合処理に先立つて単量体を当該表面

に十分に密着させておくことが好ましく、そのために例えば真空中に置いて脱気処理することが望ましい。

(3) 第3工程（蛋白質固定工程）

この工程においては、第2工程においてグラフト化された重合体を有する高分子材料の表面に蛋白質を固定する。この蛋白質の固定に先立つて、必要であれば、重合体の活性化処理がなされる。この処理は重合体について蛋白質の固定に必要な或いは好ましい特性を与えるものであり、具体的には活性点となるべき官能基を導入若しくは生成せしめるために、化学的処理、加熱或いは光照射等の物理的処理が行なわれる。

固定のために用いられる蛋白質の具体例としては、コラーゲン、フィブリノーゲン、フィブリン、フィブロネクチン、その他を挙げることができ、このうち良好な対生体適合性が得られる点ではコラーゲンが好ましい。

蛋白質の固定のための具体的な方法としては、酵素の固定に用いられている公知の方法をそのま

ま或いは一部を変更して利用することができ、例えばグラフト化重合体に対して共有結合により固定を行なうカルボジイミド活性化法或いはプロモシアン活性化法、並びに複数のイオン結合により固定を行なう方法、その他を有利に利用することができる。

〔発明の効果〕

本発明方法は以上の通りであつて、高分子材料の表面には第1工程において放電処理により例えばパーオキサイドが生成されて活性化され、第2工程においてこの活性化された高分子材料の表面にラジカル重合性単量体がグラフト化して重合するので、生成された重合体は高分子材料の表面に十分安定に固着したものとなり、しかもその各分子は当該表面から外方に向かつてその鎖が伸びた状態となる。そして第3工程において当該重合体に、コラーゲン等の蛋白質が共有結合若しくはポリイオンコンプレックスにより結合するので、長期間に亘りより効果的に生体に対する適合性を有する高分子材料となり、例えば高い細胞接着性を

得ることができる。

以上において、第1工程では放電処理によつて高分子材料の活性化が行なわれるので、高分子材料がそれ自体化学的に安定なシリコーンゴムである場合にも、確実に当該表面を活性化することができ、その結果、後続の第2工程及び第3工程を特別な配慮を要することなく確実に実行することができる。

従つて本発明において高分子材料としてシリコーンゴムを用いることにより、当該シリコーンゴムがそれ自体高い生体適合性を有することも加わつて、実用上極めて有用な生体用材料、医科用材料を得ることができる。

〔実施例〕

以下本発明の実施例について説明するが、本発明がこれらによつて限定されるものではない。

実施例1

2,4-ジクロロベンゾイルパーオキサイドにより加硫したシリコーンゴムシートを材料として用い、このゴムシートを放電電極間に配置し、

放電電極に周波数60Hz、7KVの電圧を印加してコロナ放電を生ぜしめることにより、2分間に亘つて放電処理を行なつた。この放電処理によりシートの表面には $1.0 \times 10^{-9} \text{ mol/cm}^2$ の量のペーオキサイド基が導入された。次にこの放電処理したゴムシートを真空脱気した上、十分脱気したアクリル酸の10重量%水溶液に浸漬し、更に温度50℃にて1時間加熱してグラフト重合せしめた。得られたゴムシートを、生成されたホモポリマーを除去するために十分に水洗し、もつてアクリル酸グラフト重合シリコンゴムを得た。電導度測定によりグラフト量を求めたところ、 $27 \mu\text{g/cm}^2$ であつた。

次にこのゴムシートを、水溶性カルボジイミドの生理的リン酸緩衝液の溶液(pH7.4、有効成分 1 mg/mL)中に温度0℃で30分間浸漬した後、フィブロネクチンの上記と同様の生理的リン酸緩衝液の溶液(有効成分 0.05 mg/mL)に温度0℃で2時間接触させ、超音波洗浄により未固定フィブロネクチンを除去した。そして得られた改質ゴム

であつた。

また上述の操作を、アクリルアミドの加水分解をせずに、或いは加水分解時間を60分間としたほかは全く同様にして繰り返して改質ゴムシートを得た。そしてコラーゲンの固定量を求めたところ、加水分解をしなかつたものは $0 \mu\text{g/cm}^2$ 、加水分解時間が60分間のものは $5 \mu\text{g/cm}^2$ であつた。

応用例1

実施例2で得たコラーゲン固定量が $4 \mu\text{g/cm}^2$ の改質シリコンゴムシートを基質として用い、HeLa細胞の培養を行なつた。培地としては、重炭酸ナトリウムとL-グルタミンを含むEagle's MEMにさらにウシ胎児血清を10%の濃度に混合したものをを用いた。そしてこの培地に細胞を 1×10^4 個/mLの割合となるように浮遊させ、予めコラーゲン固定化シリコンゴムシートを入れておいたプラスチックシャーレの中に、この細胞浮遊液を 1×10^4 個/ cm^2 となる割合で加えた。そして温度37℃、5%の炭酸ガス雰囲気下にて4時間インキュベートした。その後生理的リン酸緩衝液で洗浄し、シ-

ートについてヒンズドリッパ法により固定化されたフィブロネクチンを定量したところ $3 \mu\text{g/cm}^2$ であつた。

実施例2

実施例1と同様のシリコンゴムシートを高分子材料として用い、電圧を9KVとしたほかは同様にして2分間コロナ放電処理を行なつた。ここに得られたゴムシートを真空脱気した後、アクリルアミドの10重量%水溶液に浸漬し、更に温度50℃にて1時間加熱してグラフト重合せしめた。ここに得られたグラフト量は $80 \mu\text{g/cm}^2$ であつた。次にこのゴムシートを濃度0.5Nの水酸化ナトリウム水溶液中に浸漬して温度50℃にて10分間加水分解し、アクリルアミドの一部をアクリル酸に変換した。

次に実施例1と同様にして、カルボジイミドによる活性化処理を行なつた後、コラーゲン水溶液に浸漬してコラーゲンを固定して表面が改質されたシリコンゴムシートを得た。この改質ゴムシートは $4 \mu\text{g/cm}^2$ のコラーゲンが固定化されたもの

ト上に付着した細胞を計数したところ、付着細胞数は 1.5×10^4 個/ cm^2 であつた。

一方本発明方法による改質を施さずにシリコンゴムシートをそのまま基質として用いて、上記と同一の細胞実験を行なつたところ付着細胞数は 1×10^2 個/ cm^2 以下であつた。

以上の事実より、本発明方法によれば、高分子材料の表面を改質して生体組織(細胞)の接着性を大幅に改善することができることが明かである。

実施例3

実施例1と同様のシリコンゴムシートを高分子材料として用い、これを真空容器内の放電電極間に配置し、真空容器内を0.03~0.05mmHgの減圧状態としてアルゴンガスを流量20cc/分の割合で供給し、この状態で周波数5KHz、出力 0.08 W/cm^2 の高周波を印加してプラズマ放電を生ぜしめることにより、5秒間放電処理を行なつた。その後ゴムシートを真空脱気した上、実施例2と同様にしてアクリルアミドをグラフト重合せしめ、アクリルアミドを30分間に亘り加水分解した後コラー

ゲンを固定して改質シリコンゴムシートを得た。
この改質ゴムシートは、 $4\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のラジカルが
固定したものであつた。

代理人 弁理士 大井 正彦

手続補正(方式)
昭和59年8月15日
特許庁長官 志賀 学 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第85122号

2. 発明の名称 高分子材料の表面改質方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 京都府宇治市五ヶ庄岡谷二番地182

氏 名 篠 義 人 (ほか1名)

4. 代理人

住 所 ①110
東京都台東区谷中3丁目2番3号
岡野ビル

氏 名 (7875) 弁理士 大井 正彦
電話 824-2041

5. 補正命令の日付 昭和59年7月31日

6. 補正の対象

1) 明細書全文

2) 代理権を証明する書面

7. 補正の内容

1) 明細書の浄書(内容に変更なし)。

2) 別紙委任状2通を補充する。

1. The present invention relates to a method of
determining the relative humidity of a gas
mixture by measuring the change in the refractive index
of the gas mixture as a function of the relative humidity.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2. The method of the present invention is based on the fact that the refractive index of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture. The refractive index of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the refractive index of a gas mixture is a function of the density of the gas mixture. The density of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the density of a gas mixture is a function of the mass of the gas mixture per unit volume. The mass of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the mass of a gas mixture is a function of the mass of the water vapor in the gas mixture. The mass of the water vapor in the gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the mass of the water vapor in the gas mixture is a function of the partial pressure of the water vapor in the gas mixture. The partial pressure of the water vapor in the gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the partial pressure of the water vapor in the gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture.

3. The method of the present invention is based on the fact that the refractive index of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture. The refractive index of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the refractive index of a gas mixture is a function of the density of the gas mixture. The density of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the density of a gas mixture is a function of the mass of the gas mixture per unit volume. The mass of a gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the mass of a gas mixture is a function of the mass of the water vapor in the gas mixture. The mass of the water vapor in the gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the mass of the water vapor in the gas mixture is a function of the partial pressure of the water vapor in the gas mixture. The partial pressure of the water vapor in the gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture because the partial pressure of the water vapor in the gas mixture is a function of the relative humidity of the gas mixture.